

# 大剂量甲氨蝶呤化疗致可逆性后部白质脑病综合征一例并文献复习

高胜寒<sup>1</sup>, 姜淑梅<sup>2</sup>, 步晓洁<sup>1</sup>, 赵艳霞<sup>1\*</sup>, 孙立荣<sup>1</sup>, 孙妍<sup>1</sup>, 姜健<sup>1</sup>, 刘欣琳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院生殖中心, 山东 青岛

收稿日期: 2021年10月5日; 录用日期: 2021年11月3日; 发布日期: 2021年11月10日

## 摘要

目的: 探讨大剂量甲氨蝶呤致可逆性后部脑病综合征(**posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES**)的临床及影像学特点, 提高对该病的认识。方法: 回顾性分析青岛大学附属医院2021年4月收治的1例急性淋巴细胞白血病(**acute lymphoblastic leukemia, ALL**)患儿资料, 在进行第2次大剂量甲氨蝶呤治疗时出现甲氨蝶呤代谢延迟, 临床上出现头痛、抽搐、血压升高等症状, 根据影像学特点及治疗后转归, 并结合相关文献分析, 诊断为PRES。结果: 该患儿在确诊ALL后接受规范化儿童ALL方案化疗, 进行第2次HD-MTX时诊断为PRES, 颅脑MR平扫示双侧额顶叶可见散在斑片状略长T1长T2异常信号, 2周后复查颅脑MRI平扫病变区恢复, 结合病史, 诊断为PRES。结论: 大剂量甲氨蝶呤引起PRES较少见, 临床症状不典型, 早期发现、诊断有助于改善患者预后。

## 关键词

急性淋巴细胞白血病, 儿童, 大剂量甲氨蝶呤, 可逆性后部脑病综合征

# Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome Induced by High-Dose Methotrexate Chemotherapy: A Case Report and Literature Review

Shenghan Gao<sup>1</sup>, Shumei Jiang<sup>2</sup>, Xiaojie Bu<sup>1</sup>, Yanxia Zhao<sup>1\*</sup>, Lirong Sun<sup>1</sup>, Yan Sun<sup>1</sup>, Jian Jiang<sup>1</sup>, Xinlin Liu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Hematology and Oncology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Reproductive Center, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 5<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 3<sup>rd</sup>, 2021; published: Nov. 10<sup>th</sup>, 2021

\*通讯作者 Email: 18753205085@163.com

文章引用: 高胜寒, 姜淑梅, 步晓洁, 赵艳霞, 孙立荣, 孙妍, 姜健, 刘欣琳. 大剂量甲氨蝶呤化疗致可逆性后部白质脑病综合征一例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 4990-4996. DOI: 10.12677/acm.2021.1111733

## Abstract

**Objective:** To investigate the clinical and imaging characteristics of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) induced by high dose methotrexate and to improve the understanding of this disease. **Methods:** A retrospective analysis of the Affiliated Hospital of Qingdao University in April 2021 was 1 case of a child with acute lymphoblastic leukemia (ALL) data. In the second high-dose methotrexate treatment, the metabolism of methotrexate was delayed, and symptoms such as headache, convulsion and elevated blood pressure appeared clinically. According to the imaging characteristics and treatment outcome, and combined with related literature analysis, PRES was diagnosed. **Results:** After the diagnosis of ALL, the child received standardized childhood ALL chemotherapy, and was diagnosed as PRES after the second hD-MTX. MRI plain scan of the brain showed scattered patchy abnormal signals with slightly long T1 and long T2 in bilateral fronto-parietal lobes. Two weeks later, MRI plain scan of the brain recovered the lesion area, and PRES was diagnosed in combination with the medical history. **Conclusion:** PRES caused by high dose methotrexate is rare and the clinical symptoms are not typical. Early detection and diagnosis can improve the prognosis of patients.

## Keywords

Acute Lymphoblastic Leukemia, Children, High Dose Methotrexate, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

ALL 是最常见的儿童恶性肿瘤, 占有儿童癌症的三分之一。在过去的几十年里, 不断更新的化疗方案改善了 ALL 儿童的预后, 五年生存率提升至近 90%, 因此, 化疗后产生的后遗症越来越受到重视。在后续随访中, ALL 患儿在特定的神经认知功能方面有一定的缺陷, 特别是处理速度和执行能力方面。与这些认知副作用相对应, 儿童癌症治疗也有可能诱发不良的急性神经系统症状, 例如癫痫发作、头痛、精神状态改变和白质脑病, 最常见的则为可逆性后部白质脑病(PRES) [1]。但相关病例报告较少, 因此现报道 1 例接受第 2 次大剂量甲氨蝶呤化疗期间出现可逆性后部白质脑病的案例。

## 2. 病例资料

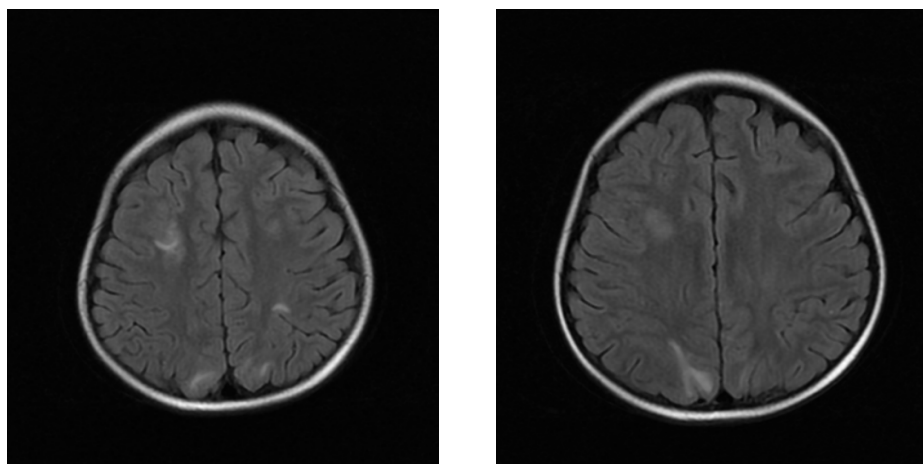
患儿, 男, 7 岁, 因“发热 5 天, 发现血象异常 2 天”于 2020 年 12 月 29 日首次入院。入院后查血常规 + CRP: 白细胞计数  $130.96 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞计数  $7.07 \times 10^9/L$ , 淋巴细胞计数  $119.57 \times 10^9/L$ , 红细胞计数  $2.99 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白 75 g/L, 血小板  $97 \times 10^9/L$ , CRP 6.01 mg/L; 颅脑 CT 正常, E2A-PBX1 融合基因阳性, 经 MICM 分型明确诊断为急性淋巴细胞白血病(ALL-B)。按中国儿童肿瘤协作组 CCG-ALL-2020 方案规范化疗[2]。顺利完成诱导缓解、CAT、CAT+方案化疗, D19MRD 1.39%, D46MRD < 0.01%。行第一次大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX), 内生肌酐清除率为 71.7 ml/min, 根据患儿肌酐水平及方案调整剂量为全量 80% (3.8 g), 20 小时甲氨蝶呤浓度 57.20 umol/L, 定时给予左亚叶酸钙解救, 至甲氨蝶呤浓度 < 0.01 umol/L。

2021年4月4日为行第2疗程大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)入院。查体无阳性指征,完善脑脊液常规、生化、甩片未提示异常。

4月13日行HD-MTX化疗:给予全量MTX为 $5\text{ g/m}^2$ (其中 $0.475\text{ g}$ 于 $0.5\text{ h}$ 内静脉滴注,余 $4.275\text{ g}$ 持续静脉滴注 $23.5\text{ h}$ ),输注开始后2小时,给予醋酸地塞米松 $5\text{ mg}$ +注射用阿糖胞苷 $35\text{ mg}$ +注射用MTX $12.5\text{ mg}$ 三联鞘注一次。HD-MTX前3小时,开始水化和碳酸氢钠碱化(检测尿PH值 $>7$ )。常规进行MTX甲氨蝶呤浓度检测,20小时浓度为 $53.1\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。

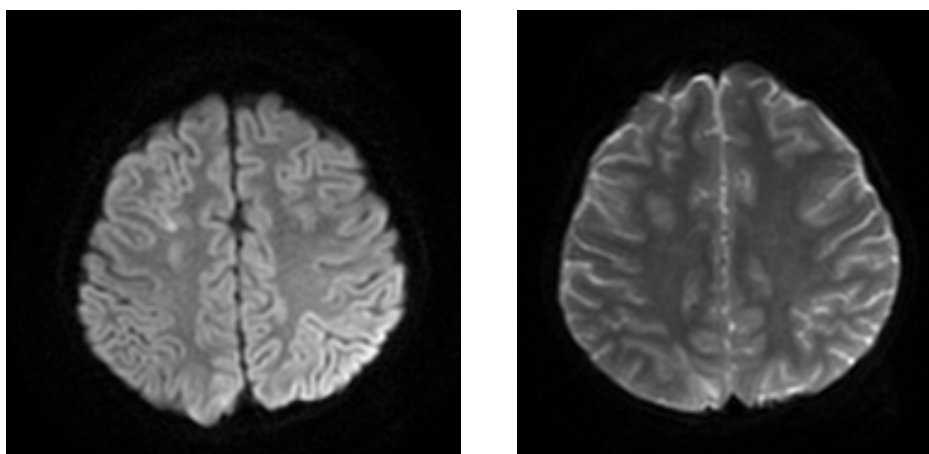
化疗后20h,患儿出现头晕、恶心、腹痛、呕吐,考虑与化疗药物相关,予调整水化碱化并加用止吐、补液支持治疗,患儿症状未见好转。调整左亚叶酸钙解救时间至甲氨蝶呤后32h。44hMTX浓度为 $29.8\text{ }\mu\text{mol/L}$ ,立即给予左亚叶酸钙( $100\text{ mg/m}^2$ )解救治疗。

化疗后70h患儿突发抽搐一次,表现为意识丧失,呼之不应,双目凝视,肢体僵硬,持续约3分钟,给予地西泮 $5\text{ mg}$ 镇静后缓解。当时测血压 $140/95\text{ mmHg}$ 。查体:左上肢及左下肢肌张力增高,左下肢巴氏征阳性。完善颅脑MRI平扫检查,示双侧额顶枕叶散在斑片状略长T1长T2异常信号,FLAIR像呈高信号(见图1),DWI呈局部高信号(见图2)。行脑电图检查示 $2\sim 7\text{ Hz}$ 中-高波幅慢活动,各区多量,部



**Figure 1.** Skull MRI-T2 FLAIR sequence. Bilateral fronto-parietal occipital lobes were scattered with patchy slightly long T1 and long T2 abnormal signals

**图 1.** 头颅 MRI-T2 FLAIR 序列。双侧额顶枕叶散在斑片状略长 T1 长 T2 异常信号



**Figure 2.** Skull MRI-DWI sequence. Bilateral fronto-parietal occipital lobe scattered patchy scattered high signal changes

**图 2.** 头颅 MRI-DWI 序列。双侧额顶枕叶散在斑片状散在高信号改变

分呈节律出现。给予患儿血液滤过处理, 未再出现抽搐, 恶心、呕吐缓解。外送脑脊液脱髓鞘抗体及自身免疫脑炎抗体检查, 结果未见明显异常。患儿仍有间断头痛, 血压最高 150/90 mmHg, 给予卡托普利、呋塞米降压, 甘露醇缓解脑水肿。经过治疗患儿甲氨蝶呤浓度逐渐下降至小于 0.01  $\mu\text{mol/L}$ , 血压控制稳定, 未再出现抽搐症状。2 周后复查颅脑 MRI 平扫检查未出现病变区域(见图 3、图 4)。

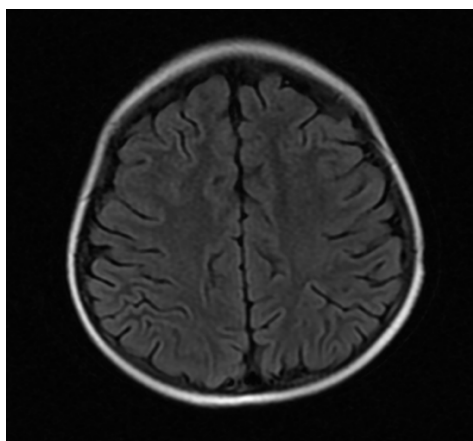


Figure 3. Head MRI-T2 FLAIR sequence  
图 3. 头颅 MRI-T2 FLAIR 序列

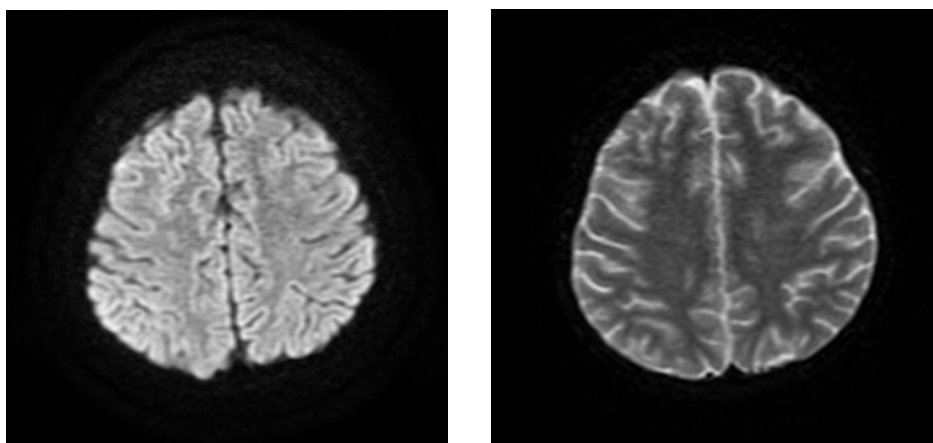


Figure 4. Skull MRI-DWI sequence  
图 4. 头颅 MRI-DWI 序列

本例患儿系 ALL (中危), 在进行第 2 次 HD-MTX 化疗后 24 小时内出现恶心、头痛、抽搐、血压升高等不良反应, 颅脑 MRI 平扫提示双侧额顶枕叶散在斑片状异常信号, 期间完善脑脊液常规、生化和流式检查, 未提示异常。经对症治疗 2 周后症状消失, 复查颅脑 MRI 平扫原病灶恢复正常, 排除中枢神经系统浸润。且未使用抗感染治疗, 排除颅内感染的发生, 综合以上, 诊断为可逆性后部白质脑病。

### 3. 讨论

在急性儿童淋巴细胞白血病的整个治疗过程中, 甲氨蝶呤是治疗的基本药物, 除了全身控制白血病外, 对于预防和治疗中枢神经系统病变也至关重要。然而甲氨蝶呤可能引起急性、亚急性和长期神经毒性, 其机制可能是通过中枢神经系统叶酸稳态或直接破坏神经元引起的[3]。临床症状通常与白质脑病有关, 影像学有其特殊改变。



PRES 在 1996 年由 Hinchey [4] 等首先报道, 并指出本病多见于恶性高血压或子痫、严重肾脏疾病、恶性肿瘤化疗以及各种器官组织移植后接受免疫抑制治疗的患者[5]。PRES 常急性或亚急性起病, 表现为头痛、癫痫发作、意识障碍、视觉障碍及局灶性神经功能缺损等。其中, 头痛、意识障碍和癫痫发作较常见, 头痛常为逐渐起病的弥漫性钝痛, 意识障碍可从轻度意思模糊到重度昏迷, 癫痫持续状态相对少见。视觉障碍可为视力下降、视野丧失、皮质盲或幻觉。当患者同时出现头痛、癫痫发作或视觉障碍时, 需高度怀疑 PRES。先前报道表明大多患者可以安全地接受后续甲氨蝶呤的治疗, 但有些患者会出现神经毒性复发。大剂量甲氨蝶呤和 10 岁以上的儿童患急性脑病的风险增加[6]。本病例中, 患儿表现出全身性强直阵挛性癫痫发作, 伴有血压升高, 这与其他研究者描述的症状一致。

在 ALL 诱导化疗阶段发生 PRES 可能与 HD-MTX 静脉注射及鞘内注射关系密切。鞘内注射甲氨蝶呤对中枢神经细胞有直接的毒性作用, 损伤神经元及星形胶质细胞, 干扰了同型半胱氨酸兴奋性氨基酸、S-腺苷甲硫氨酸和 S-腺苷半胱氨酸、腺苷和生物蝶呤的代谢通路, 导致兴奋性氨基酸及腺苷生成增加, 生物蝶呤减少, 使得血脑屏障和血管内皮受损, 从而产生神经组织血管性水肿[7]。

PRES 诊断首选颅脑 MRI 检查, PRES 在急性期典型影像学特点为顶枕叶皮层下白质为主的血管源性水肿, T1 加权成像(T1-weighted MR imaging, T1WI)呈低信号, T2WI 呈高信号, 液体衰减反转恢复(TLAI)序列显示为点状或片状异常高信号。FLAIR 和 DWI 图像有助于区分血管源性水肿和细胞毒性水肿, 后者在 PRES 病变中明显。血管源性水肿在 DWI 中显示等信号或低信号, 在弥散成像(apparent diffusion imaging coefficient, ADC)显示为高信号, 而细胞毒性水肿在 DWI 中显示为高信号, 在 ADC 图上显示为低信号[8]。除顶枕叶外, 病变异常也累及额叶、颞叶及小脑。PRES 病变常对称分布, 也可不对称, 甚至仅为单侧分布, 类似肿瘤病变[9]。需将以下疾病与 PRES 相鉴别, 如传染性脑炎、急性播散性脑脊髓炎、进行性多灶性白质脑病、血管炎、脑静脉窦血栓形成和缺血性中风等[10]。

美国 St Jude 儿童医院 Bhojwani 等[7]研究示 42 小时 MTX 水平与亚叶酸剂量的比率与神经毒性事件的风险增加无关, 这表明亚叶酸钙的充分解救可能减弱了 MTX 的神经毒性。大多数临床神经毒性的发生是短暂的, 症状缓解后大多数患者均可成功接受后续的 HD-MTX 和 IT 治疗, 研究报道 14 例发生 MTX 相关中枢神经系统毒性的病例, 其中 13 例再次接受 MTX 鞘内注射或 HD-MTX, 12 例未再发生神经系统毒性。同时他们发现在出现神经症状的 10 名患者中, 有 3 名在首次服用大剂量 MTX 后但在神经毒性事件发生前 MRI 为阴性, 因此不能认为 MRI 阴性预示着缺乏神经毒性。

高血压和诱导缓解化疗是儿童肿瘤患者 PRES 的危险因素。化疗过程中常见的并发症如高血压、全身炎症反应、败血症、高黏滞综合征、电解质失衡可能会对预后产生负面影响并改变疾病的发展进程。一项研究表明, 血清乳酸脱氢酶升高(LDH)是内皮功能障碍的标志物, 在化疗过程中并发 PRES 的患者该指标升高具有统计学意义[11]。

本病例无放疗及免疫抑制剂治疗史, 化疗期间肾功能正常, 检测 MTX 血药浓度增高, 排泄延迟, 在第 2 周期 HD-MTX 化疗第 2 天出现神经系统损害, 并出现血压升高, 结合颅脑 MRI 检查诊断为 PRES。考虑可能与以下因素有关: 患儿 MTX 用药基因提示毒性小, 但年龄偏大, MTX 在体内的吸收、分布、转化和排泄接近青少年, 耐受性以及代谢能力低于低龄儿童; 既往化疗可能影响患儿的血脑屏障功能及脑脊液内环境, 导致 MTX 中枢神经毒性敏感性增强; MTX 对中枢神经毒性作用具有剂量累计效应。

该病例 E2A-PBX1 融合基因阳性, 此基因阳性提示起病时肿瘤负荷高, 但早期治疗反应好, MRD 转阴快, 远期生存差主要是由于其缓解后容易复发, 且复发时常发生克隆演化, 出现新的分子学异常[12]。并未有文献表明 E2A-PBX1 融合基因阳性与 PRES 的发生呈相关性。

早期诊断和立即纠正 PRES 的病因是成功的关键。其治疗原则是去除诱因、控制血压、减少或停止正在应用的免疫抑制剂或细胞毒性药物、降颅压、控制癫痫发作、纠正内环境紊乱等对症治疗。对于 PRES

后哪些患者应该接受抗癫痫治疗尚未达到共识[13]。推迟下一个疗程的大剂量静脉注射 MTX，此可有效地清除神经毒性药物。积极应用降压药物控制高血压，应用甘露醇和地塞米松等有助于减轻血管源性水肿降低颅内压。研究发现，甲氨蝶呤相关 PRES 的发生与脑脊液腺苷生成显著增加相关，氨茶碱作为腺苷受体拮抗剂可有效缓解甲氨蝶呤相关 PRES 的症状。相关文献报道，当患儿再次接受大剂量甲氨蝶呤或鞘内注射时可再次出现 PRES，联合应用氨茶碱可起到预防效果[14]。大剂量皮质醇类固醇可引起高血压，然而，除非血压不受控制，去除类固醇被证明是不利的[15]。PRES 若能进行早期诊断并及时准确的管理，其预后通常是良性的，一般症状可在出现后数天或数周内恢复。然而，延迟诊断和不当管理可能导致永久性脑损伤，甚至死亡[16]。因此建议至少两年的临床检测、EEG 和 MRI 随访，以进一步评估 PRES 的预后[17]。

#### 4. 结论

早期认识 PRES 是儿童时期各种疾病和治疗过程中的并发症，可有助于及时准确地诊断和适当地治疗。PRES 是一种罕见但通常可逆的并发症，预后良好，尤其是接受急性淋巴细胞白血病治疗的患儿中，排除中枢神经系统出血、中枢神经系统白血病浸润、脑炎等原因导致的类似临床表现后，积极进行相应的治疗。我们应该强调密切检测患有严重神经系统疾病和血压升高的重要性。当检测到血压升高，尤其是出现急性意识改变或抽搐发作的情况下，应高度怀疑 PRES。

#### 参考文献

- [1] Anastasopoulou, S., *et al.* (2019) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Characteristics, Risk Factors, Course, and Outcome of Disease. *Pediatric Blood & Cancer*, **66**, e27594. <https://doi.org/10.1002/pbc.27594>
- [2] 吴敏媛, 李志刚, 崔蕾. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订) [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.
- [3] Buizer, A.I., *et al.* (2006) Behavioral and Educational Limitations after Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia or Wilms Tumor. *Cancer*, **106**, 2067-2075. <https://doi.org/10.1002/cncr.21820>
- [4] Hinchey, J., *et al.* (1996) A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **334**, 494-500. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602223340803>
- [5] Marrone, L.C., *et al.* (2014) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Differences between Pregnant and Non-Pregnant Patients. *Neurology International*, **6**, 5376. <https://doi.org/10.4081/ni.2014.5376>
- [6] Rijmenams, I., *et al.* (2021) Age- and Intravenous Methotrexate-Associated Leukoencephalopathy and Its Neurological Impact in Pediatric Patients with Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel)*, **13**, 1939. <https://doi.org/10.3390/cancers13081939>
- [7] Bhojwani, D., *et al.* (2014) Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 949-959. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.0808>
- [8] Donmez, F.Y., Guleryuz, P. and Agildere, M. (2016) MRI Findings in Childhood PRES: What Is Different than the Adults? *Clinical Neuroradiology*, **26**, 209-213. <https://doi.org/10.1007/s00062-014-0350-2>
- [9] Ollivier, M., *et al.* (2017) Neuroimaging Features in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Pictorial Review. *Journal of the Neurological Sciences*, **373**, 188-200. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.12.007>
- [10] Pavlidou, E., *et al.* (2016) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after Intrathecal Methotrexate Infusion: A Case Report and Literature Update. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **6**, 605-611. <https://doi.org/10.21037/qims.2016.10.07>
- [11] Fitzgerald, R.T., *et al.* (2014) Elevation of Serum Lactate Dehydrogenase at Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Onset in Chemotherapy-Treated Cancer Patients. *Journal of Clinical Neuroscience*, **21**, 1575-1578. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.03.004>
- [12] 黎秋丽, 等. 成年人 E2A-PBX1 融合基因阳性急性 B 淋巴细胞白血病临床特征及预后分析[J]. 白血病·淋巴瘤, 2019, 28(10): 582-587.
- [13] Siebert, E., Spors, B., Bohner, G., Endres, M. and Liman, T.G. (2013) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

- in Children: Radiological and Clinical Findings—A Retrospective Analysis of a German Tertiary Care Center. *European Journal of Paediatric Neurology*, **17**, 169-175. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.08.003>
- [14] Inaba, H., *et al.* (2008) Clinical and Radiological Characteristics of Methotrexate-Induced Acute Encephalopathy in Pediatric Patients with Cancer. *Annals of Oncology*, **19**, 178-184. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm466>
- [15] Valdez-López, M., *et al.* (2021) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Neuropsychiatric Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, **20**, Article ID: 102739. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102739>
- [16] Chen, T.H., *et al.* (2013) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children: Case Series and Systematic Review. *Journal of Child Neurology*, **28**, 1378-1386. <https://doi.org/10.1177/0883073813500714>
- [17] Lucchini, G., *et al.* (2008) Encephalopathy Syndrome in Children with Hemato-Oncological Disorders Is Not Always Posterior and Reversible. *Pediatric Blood & Cancer*, **51**, 629-633. <https://doi.org/10.1002/pbc.21688>